

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ МЫШЕЙ ПРИ
ПОВТОРНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ СЕЗОННЫМИ ШТАММАМИ
ВИРУСА ГРИППА ТИПА А И В**

А.Ю. Кондаурова

Научный руководитель: к.б.н. А.В. Ковнер

Новосибирский государственный университет, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2, 630090

ФБГНУ НИИ Экспериментальной и клинической медицины,

Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, 630117

E-mail: anakonda1894@rambler.ru

**PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE INTERNAL ORGANS OF MICE DURING
THE REPEATED INFECTION WITH SEASONAL INFLUENZA A AND B VIRUS STRAINS**

A.Yu. Kondaurova

Scientific Supervisor: Ph.D. A.V. Kovner

Novosibirsk State University, Russia, Novosibirsk, ul. Pirogova, 2, 630090

Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine,

Russia, Novosibirsk, Timakova str, 2, 630117

E-mail: anakonda1894@rambler.ru

Abstract. *The investigation of the effect of repeated infection with seasonal influenza A and B virus strains on the formation of structural changes in the organs of infected animals was studied.*

Актуальность. Вирус гриппа один из самых распространенных патогенов человека. За период одного сезона появляются новые штаммы вируса [1]. Ежегодно от сезонных эпидемий страдает 25-30% взрослого населения и 30-40% детей [2]. Самыми распространенными вирусами гриппа, во время сезонных эпидемий являются А/Н1N1, А/Н3N2 и В/Victoria, В/Yamagata [3]. Актуально изучение влияния повторного инфицирования сезонными штаммами вируса гриппа типа А и В на формирование структурных изменений в органах экспериментально инфицированных животных.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 100 мышах-самцах линии BALB/c, 3-х месячного возраста с массой тела 20-25 г. Инфекцию мышей проводили интраназально с соответствующим штаммом вируса гриппа. Животных разделили на две группы: первую (контрольную) и вторую. 60 мышей были инфицированы вирусами сезонного гриппа А (H1N1) и В (Yamagato и Victoria).

Инфицирование животных и выведение из эксперимента осуществляли по следующей схеме:

- 1-е сутки - инфицирование вирусом В/Novosibirsk/OK/2014/, 21-е сутки – выведение мышей из эксперимента и изъятие внутренних органов;
- 21-е сутки – инфицирование вирусом А/Novosibirsk/KSH/2011(H1N1), 42-е сутки - выведение мышей из эксперимента и изъятие внутренних органов;
- 42-е сутки - инфицирование вирусом В/Novosibirsk/36/2008(Vict lin), 63-е сутки - выведение мышей из эксперимента и изъятие внутренних органов;

Выведение животных из эксперимента осуществляли путем декапитации под эфирным наркозом. Объектами исследования были легкие, почки, печень и мозг. Пробы органов были подвергнуты стандартной гистологической обработке. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином Ван-Гисона. Для визуализации присутствия вируса в ткани проводили иммуногистохимическое окрашивание антителами вирусов гриппа А и В. Использовалось следующее оборудование: станция для гистологической проводки STP-120 (ThermoScientific, США), станция для заливки в парафин EC-350 (ThermoScientific, США), микротом Microm (ThermoScientific, США) и микроскоп AxioImager (Carl Zeiss, Германия). Изготавливали гистологические срезы толщиной 3,5 мкм.

Результаты и их обсуждение. На 21-е сутки после инфицирования вирусом гриппа В/Novosibirsk/ok/2014 (yamagatalin) в исследуемых органах выявили следующие патоморфологические изменения: в легких – участки периваскулярных кровоизлияний, деструктивные изменения (ателектазы) с развитием воспалительного инфильтрата преимущественно лимфоцитарно-макрофагального характера и формирование единичных локусов микронекроза, а также очаговый периваскулярный и перибронхиальный фиброз. В почках мышей визуализировали полнокровие капилляров клубочков с увеличением их размеров, по сравнению с показателем контроля в 2 раза. Это сопровождалось развитием умеренного отека, формированием кровоизлияний. Выявленные гемоциркуляторные нарушения в сосудах почек экспериментально инфицированных мышей обусловили формирование ишемических деструктивных изменений в эпителии канальцев-участков дистрофии канальцев и локусов некроза. В печени наблюдали очаговое полнокровие сосудов среднего и мелкого калибра с формированием единичных тромбов, периваскулярные очаги кровоизлияний и воспалительные инфильтраты (лимфоцитарно-макрофагального характера). В головном мозге инфицированных животных выявили участки периваскулярного и перицеллюлярного отека с формированием периваскулярного клеточного инфильтрата (лимфоцитарного генеза). Инфицирование вирусом гриппа В/Novosibirsk/ok/2014 (yamagatalin) сопровождалось полнокровием сосудов, преимущественно микроциркуляторного русла головного мозга, с формированием тромбов. Общее количество сосудов головного мозга у инфицированных животных было большим в 1,5 раза по сравнению с контролем. Можно предположить, что инфекция повлекла за собой увеличение количества полнокровных и тромбированных сосудов, что, в процессе регенерации привело к увеличению общего количества сосудов.

После последующего инфицирования мышей вирусом гриппа А/Novosibirsk/ksh/2011(H1N1) было выявлено прогрессирование патоморфологических изменений в органах. В легких животных фиксировали тенденцию к увеличению объемной плотности кровоизлияний, деструкции и интерстициального отека; достоверное увеличение объемной плотности воспалительного инфильтрата и фиброзной ткани по сравнению с предыдущим инфицированием в 2 и 2,1 раза соответственно. Это может говорить о том, что прогрессирующее воспаление ограничивает очаг инфекции, но повторное инфицирование провоцирует воспалительную деструкцию тканей. В почках мышей, при инфицировании вирусом гриппа А, по сравнению с вирусом гриппа В, отмечено достоверное увеличение объемной плотности клубочков в 1,2 раза, достоверное уменьшение объемной плотности дистрофии эпителия канальцев в 1,3 раза с одновременным увеличением показателя объемной плотности очагов микронекроза в 2,9 раза. В печени животных так же фиксировали прогрессирование патоморфологических изменений, что сопровождалось пролиферацией эпителия желчных протоков. В

головном мозге мышей при данном инфицировании вирусом гриппа А выявили достоверное увеличение объемной плотности очагов микронекроза и отека вещества головного мозга, относительно первого инфицирования, в 3,3 и 3,7 раза соответственно, что было сопряжено с увеличением количества полнокровных и тромбированных сосудов с развитием гипоксии.

После третьего инфицирования вирусом гриппа В/Novosibirsk/36/2008 (victorialin.) в легких мышей по сравнению с предыдущим инфицированием достоверно увеличивалась объемная плотность деструктивных изменений в 1,3 раза, что проявлялось увеличением объемной плотности зон отека, воспалительной инфильтрации и фиброзной ткани в 2,2, 1,8 и 1,4 раза соответственно. В почках инфицированных животных отмечали увеличение объемной плотности клубочков в 1,3 раза по сравнению с предыдущим инфицированием, что сопровождалось увеличением объемной плотности клеточного воспалительного инфильтрата. При этом объемная плотность очагов дистрофии эпителия канальцев и очагов некроза фактически не изменилась. Показатели количества полнокровных сосудов и объемной плотности зон кровоизлияний приданной инфицированию были максимальными в сравнении с показателями предыдущих этапов исследования. В печени мышей отмечали увеличение объемной плотности очагов дистрофии гепатоцитов и увеличение количества клеток Купфера. В головном мозге отмечали увеличение показателей патоморфологических признаков отечно-геморрагического синдрома. Выявленные гемоциркуляторные нарушения в сосудах головного мозга сопровождались увеличением формирования клеточного воспалительного инфильтрата, преимущественно лимфоцитарного характера, в корковом веществе с формированием мелкоочаговых периваскулярных инфильтратов.

Выводы. Выявленные патоморфологические изменения в органах экспериментальных животных при многократном инфицировании различными сезонными штаммами вируса гриппа А и В, в значительной степени обусловлены нарастающими гемоциркуляторными нарушениями, связанными с цитотоксическим влиянием вируса гриппа А и В на клетки эндотелия сосудов, преимущественно мелкого и среднего калибров. Повреждение эндотелиальной выстилки сопровождалось формированием морфологических признаков геморрагического синдрома в виде выраженного полнокровия сосудов, с тенденцией к тромбозообразованию, что в свою очередь, обуславливало развитие отечно-деструктивных изменений в органах. При этом и степень выраженности гемоциркуляторных нарушений, и степень формирующейся деструкции тканей органов экспериментальных животных прямо пропорциональна увеличению количеству инфицирований.

Повторное инфицирование мышей разными штаммами сезонного вируса гриппа типа А и В проявляется в органах сходными структурными изменениями вне зависимости от штамма. Различная же степень их проявления, возможно, связана с множественностью инфицирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neumann, G., Noda, T., Kawaoka, Y., (2009, June 18) Emergence And Pandemic Potential Of Swine-origin H1N1 Influenza Virus. *Nature*, no (459), pp. 931–939.
2. World Health Organization. Influenza: Overview. (2003).
3. Jackson D., Elderfield, R. A., Barclay, W. S. (2011) Molecular Studies Of Influenza B Virus In The Reverse Genetics Era. *Journal Of General Virology*, no. (92), pp. 1–17.